

ОТЗЫВ

на автореферат Лапенковой Марины Борисовны на тему
«Новые перспективы применения микобактериофагов для диагностики и
лечения туберкулезной инфекции» по специальности 03.02.03
«Микробиология»

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является глобальный кризис антибиотикотерапии, связанный с формированием и прогрессирующим распространением множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) патогенных микроорганизмов. Кризис нарастающей антибиотикорезистентности фундаментален и вызван тем, что скорость создания эффективных антибиотиков намного ниже скорости появления новых мутаций, ответственных за резистентность. Для преодоления кризиса настоятельно необходим поиск принципиально новых подходов к этиотропной терапии. Таким альтернативным подходом может стать применение бактериофагов.

Туберкулез по заключению ВОЗ представляет собой один из наиболее актуальных вызовов общественной системе здравоохранения, является ведущей причиной смертности среди инфекционных заболеваний, главной причиной смертности ВИЧ-позитивных людей и одной из 10 самых частых причин смерти в мире. При этом множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя заболевания, *M. tuberculosis* (МБТ), – ключевая нерешенная задача борьбы с туберкулезной инфекцией.

Таким образом, работа М.Б. Лапенковой, посвященная перспективам применения микобактериофагов для лечения МЛУ-туберкулеза, крайне актуальна. Диагностика туберкулеза, определение фенотипической лекарственной устойчивости возбудителя и выявление дормантных форм патогена, характерных для латентной туберкулезной инфекции – задачи, практическое решение которых часто затягивается, может встречать серьезные трудности и требует существенных затрат. Разработка лабораторных методов, совершенствующих решение указанных задач и

основанных на применении микобактериофагов делает рассматриваемую работу еще более актуальной.

Цель работы, сформулированная автором, достаточно емко и конкретно определяет основное направление исследования. Поставленные в диссертационной работе задачи предполагают разработку липосомальной формы литического микобактериофага и характеристику его биологической активности в отношении микобактерий туберкулеза, микобактерий в МБТ-инфицированных макрофагах и в составе фокусов гранулематозной инфильтрации *in vitro*. Также задачами работы явились разработка оригинального теста фенотипической лекарственной чувствительности и теста выявления дормантности МБТ на основе использования литического микобактериофага. Используемые автором методы современны, высокотехнологичны и адекватны поставленным задачам.

Лапенковой М.Б. удалось получить липосомальный биопрепарат литического микобактериофага, содержащий высокую концентрацию фаговых частиц, показать, что в такой форме препарат в повышенном количестве проникает в макрофаги и продемонстрировать, что в культурах инфицированных макрофагов и в модели МБТ-индуцированного гранулематоза его бактерицидное действие многократно превосходит эффект свободных неинкапсулированных частиц. Несомненным успехом работы стало доказательство эффективности использованного фага в отношении множества разных клинических изолятов: отсутствие узкой специфичности свидетельствует в пользу возможности фаготерапии туберкулеза без применения фаговых «коктейлей». Анализ МБТ, обработанных антибиотиками, с использованием технологии ПЦР в реальном времени в сочетании с добавлением литического микобактериофага позволило М.Б.Лапенковой создать высокочувствительный, специфичный и недорогой метод ускоренного определения фенотипической лекарственной чувствительности микобактерий. По ряду показателей этот метод значительно превосходит

разработанный Jacobs с соавт. (1993-2009) тест с люцифераза репортерными фагами. Еще одно серьезное достижение диссертанта – разработка технологии быстрого определения dormancy МБТ с помощью ПЦР-РВ анализа фаговой ДНК; применение в данной технологии микобактериофага вместе с фактором, стимулирующим ресусцитацию (RPF), позволило автору количественно выявлять ресусцитировавшие формы МБТ. Очевидно, данные разработки облегчат в будущем поиск средств эрадикации микобактерий туберкулеза у лиц с латентной туберкулезной инфекцией.

Объем проведенных исследований свидетельствуют о том, что результаты работы получены на большом фактическом материале и достаточны для выполнения поставленных задач. Полученные данные обладают высокой научной новизной. Выводы и положения диссертации, выносимые на защиту, главным содержанием которых является определение новых перспектив применения микобактериофагов для диагностики и лечения туберкулезной инфекции, вполне обоснованы и логически вытекают из представленных результатов. Структура автореферата отражает логику решения поставленных задач. Табличные и графические материалы наглядно иллюстрируют содержание текста. По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ.

Принципиальных замечаний к работе нет. Из пожеланий, касающихся оформления автореферата: в разделе “актуальность”, хотелось бы видеть больше ссылок на пионерские работы предшественников, в разделе “материалы и методы” – более подробное описание методических процедур, в разделе “результаты и обсуждение” – более четкое описание дизайна экспериментов.

Оценивая работу М.Б. Лапенковой в целом, можно сказать, что она вносит очень серьезный вклад в исследования по применению микобактериофагов и намечает новые перспективы этиотропной терапии туберкулеза. В будущем хотелось бы надеяться на продолжение этого

исследования с оценкой эффективности фаготерапии в моделях туберкулезной инфекции *in vivo*.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа М.Б. Лапенковой соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденных постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в соответствии с постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 01.10 2018 г. № 1168 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 «Микробиология».

Заместитель директора по науке

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»

Минздрава России

д.м.н.

Шварц Я.Ш.

Данные об авторе отзыва

Шварц Яков Шмулевич, доктор медицинских наук (специальность: 14.03.03 – патологическая физиология). Заместитель директора по науке ФБГУ «Новосибирский Научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ.

Адрес: 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, дом 81а

Тел.: +7(383) 203-86-75

e-mail: YShSchwartz@mail.ru

Подпись д.м.н. Шварца Я.Ш. заверяю:

Ученый секретарь
К.Б.Н., с.н.с.

Куркунова Н.Н.